

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

N° 359

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Lioubomir PETROVITCH

Né le 5 mai 1896, à Topola (Serbie)

ÉTUDE

sur le dosage et les variations de la bilirubine
dans le suc duodenal prélevé par tubage

Président de Thèse : M. ROGER, Doyen

LIBRAIRIE UNIVERSITAIRE

HENRI D'ARTHEZ

3, Place de la Sorbonne, 3

PARIS

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N° _____

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Lioubomir PETROVITCH

Né le 5 mai 1896, à Topola (Serbie)

ÉTUDE

**sur le dosage et les variations de la bilirubine
dans le suc duodenal prélevé par tubage**

Président de Thèse : M. ROGER, Doyen

LIBRAIRIE UNIVERSITAIRE

HENRI D'ARTHEZ

**3, Place de la Sorbonne, 3
PARIS**

1924



LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.. . . .	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.. . . .	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECENE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.. . . .	RICHAUD.
Thérapeutique.. . . .	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.. . . .	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.. . . .	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
Clinique médicale.. . . .	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	MARFAN.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance.. . . .	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.. . . .	TEISSIER.
Clinique des maladies du système nerveux.. . . .	DELBET.
Clinique des maladies contagieuses	LEJARS.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.. . . .	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.. . . .	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.. . . .	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile.. . . .	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.. . . .	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique.. . . .	SERGENT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

359

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE.. ..	Chimie biologique.
BRANCA..*	Histologie.
BRULE	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY.. .. .	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRE	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER.. .. .	Pathologie médicale.
FOIX.. .. .	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX.. .. .	Parasitologie.

MM.

LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER.. .. .	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.. .. .	Obstétrique.
LHERMITTE.. .. .	Pathologie mentale.
LIAN.. .. .	Pathologie médicale.
MATHIEU.	Pathologie chirurgicale.
METZGER.	Obstétrique.
MOCQUOT.	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.. .. .	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT.	Bactériologie.
RIBIERRE.	Pathologie médicale.
RICHTET Fils.. .. .	Physiologie.
ROUVIERE	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL.. .. .	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET.	Pathologie médicale.
WELTER.. .. .	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS	Physiologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT.. .. .	Obstétrique.

MM.

RETTERER	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.. .. .	Clinique chirurgicale.	OMBREDANNE	Clinique médicale infantile.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	PROUST.. .. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	RATHERY.	Clinique médicale.
LEREBoullet.. ..	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LERI.. .. .	Clinique médicale	TERRIEN.. .. .	Clinique ophtalmologique.
LEPER	Clinique médicale		

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.. .. .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N..... .. .	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A mon Président de Thèse
Monsieur le Professeur ROGER
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

INTRODUCTION

Le tubage duodenal qui a récemment pris sa place parmi les méthodes d'exploration de la pathologie digestive semble, de jour en jour, retenir davantage l'attention des cliniciens et susciter, tant en France qu'à l'étranger, des travaux toujours plus nombreux et plus importants. On devine de quelle valeur cette méthode sera en semiologie, lorsqu'étant réglée dans tous ses détails, elle permettra d'apprécier exactement et de doser, en les prélevant directement au carrefour fondamental de la digestion, les agents les plus importants de celle-ci, en particulier la bile et le suc pancréatique. Le champ d'investigation du tubage duodenal s'étend d'ailleurs encore plus loin. Par l'épreuve de Meltzer-Lyon, injection intra-duodenale directe de 30 centicubes d'une solution de sulfate de magnésie à 33 %, ce procédé d'investigation permet de provoquer la contraction de la vésicule biliaire et l'éjaculation intra-duodenale de son contenu qu'on peut ensuite aspirer par la sonde. Ainsi le clinicien acquiert la possibilité de faire sur le malade vivant et sans aucune difficulté un prélèvement direct de la bile vésiculaire et d'étudier l'état fonctionnel et anatomique du cholécyste comme par une biopsie.

Mais, pour que se concrètent tous ces espoirs, il faut que soit réglée dans tous ses détails l'analyse des différents constituants du suc examiné. C'est à réaliser ce but que s'est consacré depuis de nombreux mois notre maître, le professeur agrégé Chiray, qui s'est fait en France le défenseur convaincu du tubage duodenal.

Après avoir avec notre ami Milochévitch étudié et précisé un procédé de dosage de la lipase pancréatique, il a successivement envisagé, avec Le Clerc, la mesure et les variations de la cholestérine duodenale, avec Benda, la mesure et les variations de l'urobiline du suc prélevé par tubage. Il nous a fait l'honneur de nous associer à cette œuvre d'ensemble en étudiant avec nous la méthode de dosage et les variations de la bilirubine duodenale. C'est pour nous un agréable devoir de lui en exprimer ici toute notre reconnaissance. Nous ne pourrions jamais oublier la bienveillance avec laquelle il nous a reçus dans le laboratoire et guidés au cours de nos recherches.

Nous adressons aussi nos remerciements à M. le Professeur Roger, doyen de la Faculté, qui, après nous avoir aimablement ouvert les portes de son service nous fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de notre thèse. Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueux dévouement!

Nous saisissons avec plaisir cette occasion de témoigner aussi notre gratitude à tous les travailleurs habituels du service et du laboratoire de l'Hôtel-Dieu, près desquels nous avons sans cesse trouvé une aide si amicale. Nous les remercions tous, MM. Le Clerc, Ben-

da et Triboulet, internes des hôpitaux, M. le D^r Colombrer, radiologiste des hôpitaux, M. le D^r Urquia, enfin et surtout notre ami Milochevitch qui a pris tant de part à notre travail.

Au moment de terminer nos études, notre pensée se reporte avec une infinie reconnaissance vers la France qui nous a si généreusement accueilli. Nous nous rappelons la petite et vivante Faculté d'Alger, dans laquelle nous avons commencé notre initiation à la science médicale française près de MM. les professeurs Curtillet et Crespin. Nous comprenons combien il a été heureux pour notre formation médicale de venir ensuite à Paris près des maîtres justement admirés pour la clarté de leur enseignement et la sagacité de leur esprit critique. Nous comprenons dans notre gratitude. MM. les professeurs Menétrier, Bar et Vaquez à qui nous devons nos connaissances en anatomie pathologique, en obstétrique, et en cardiologie, MM. les D^{rs} Rist et Milian qui nous ont appris la clinique de la tuberculose et de la syphilis.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Dès que l'on a commencé à pratiquer le tubage duodenal, on a compris l'intérêt qui s'attache au dosage de la bilirubine dans le suc extrait par tubage. C'est, en effet, le médecin américain Einhorn (1), l'initiateur du tubage, qui a, le premier, attiré l'attention sur la coloration variable des liquides extraits, et montré qu'elle est en rapport avec la plus ou moins grande quantité de pigments biliaires. Un peu plus tard, lorsque de 1917 à 1919, Meltzer et Auer (2) au point de vue physiologique, et Vincent Lyon (3) au point de vue de l'exploration clinique, instaurèrent l'épreuve qui, à la suite de leurs travaux, a été dite « Epreuve de Meltzer-Lyon », ils attirèrent également l'attention sur les différences de coloration qui séparent et d'ailleurs caractérisent les trois variétés de biles obtenues à la suite de l'injection intra-duodenale de sulfate de magnésie. La première, ou « bile A » de couleur jaune d'or, moyennement foncée, représenterait le contenu du canal commun; la seconde ou « bile B », de couleur

sombre et foncé, serait la bile vésiculaire; la troisième ou « bile C », plus claire que la première, représenterait la bile qui s'écoule directement du foie. Ainsi, par les variations macroscopiques de la teneur en pigments on pourrait, au cours d'une même épreuve, séparer trois types successifs de sécrétion biliaire. Il ne s'agissait là, on le voit, que d'examens très grossiers et il en fut longtemps ainsi, les Américains ne s'étant pas, semble-t-il, préoccupés d'abord du problème du dosage.

Ultérieurement, la question a été cependant reprise par Giffin, Sandford et Szlapka (4) qui, en 1918, ont indiqué une méthode de mesure clinique de la bilirubine duodenale, méthode qui semble d'ailleurs avoir été abandonnée même dans leur propre pays.

En France, la question a été pour la première fois effleurée en 1914-1915 dans un article des Archives des maladies de l'appareil digestif dû à un auteur italien, Sante Pisani (5). Cet auteur indique les variations de couleur du suc duodenal en rapport avec la plus ou moins abondance des pigments biliaires. Il note déjà, en outre, la coloration intense du liquide duodenal dans l'ictère hémolytique, l'anémie pernicieuse grave et la malaria, cette hypercoloration étant pour lui un signe certain de l'hyperactivité cellulaire en ces cas. Un peu plus tard René Gaultier (6), en 1918, se préoccupe de créer une méthode de mesure de la bilirubine dans le suc duodenal, en appliquant à ces cas particulier le procédé que Fouchet (7) avait proposé pour le même dosage dans le sérum sanguin. Ultérieurement enfin Chabrol, Bénard et Gambil-

lard (8) consacrent une petite étude à la bilirubine duodenale et indiquent une technique personnelle de dosage sur laquelle nous reviendrons. Ils notent la polycholie pigmentaire de la bile duodenale dans l'ictère chronique splénomégalique, ce que l'on pouvait prévoir; ils l'observent aussi dans les cirrhoses du foie, voire même dans la cirrhose de Laënnec, ce qui ne laisse pas d'être assez surprenant. La question a été reprise et développée dans le livre que notre maître, le professeur agrégé Chiray (9) a, avec son collaborateur Lebon, consacré au tubage duodenal. On y trouve l'exposé des techniques les plus usuelles et des résultats qu'elles ont fournis.

C'est en Allemagne et en Autriche qu'ont paru les travaux les plus importants sur la question. Ils commencent avec Bondi (10) qui, en 1918, dans un article très documenté sur le tubage avec la sonde de Einhorn, recommande de déterminer approximativement à la vue, la quantité de bilirubine du suc duodenal et propose, à cet égard, de classer les sucs en catégories : « sans bile, de teinte biliaire claire, de teinte biliaire franche, de teinte biliaire foncée ». Un peu plus tard, Médac et Pribram (11) essaient à leur tour de doser la bilirubine dans le suc duodenal et de préciser les variations qu'elle subit au cours des états pathologiques. Ils transforment la totalité de la bilirubine en biliverdine par chauffage pendant une heure et demie, en présence d'une certaine quantité de soude décinnormale. Puis par la méthode spectroscopique et grâce à un calcul quelque peu compliqué, arrivent à exprimer en chiffre le résultat du dosage. Malheureu-

sement ces auteurs eux-mêmes se sont déclarés peu satisfaits de leur méthode.

C'est seulement en 1922 que Lepehne (12) fait paraître une première étude sérieuse sur le dosage chimique et les variations de la bilirubine dans le liquide duodenal. Elle est, à peu de distance, suivie de divers autres articles intéressants dus à Beht (13), Strisower (14), Deloch (15), Saxl et Scherl (16), Isaac Krieger et Hoefert (17), Hetenyi (18), et Retzlapp (19). Un assez grand nombre d'autres publications ont été faites ensuite sur le même sujet. Mais, du fait qu'elles ne touchent que certains points très particuliers de la question, elles ne trouvent pas leur place dans cet exposé.

CHAPITRE II

LES PREMIERES METHODES DE DOSAGE DE LA BILIRBINE DUONODENALE

Au début de nos recherches sur la bilirubine duodenale, nous nous sommes successivement servis de la méthode de Fouchet appliquée par René Gaultier à l'examen des sucs de tubage et de la méthode de Gilbert et Herscher modifiée dans le même but par Chiray et Milochevitch. C'est après avoir éprouvé les différents inconvénients de cette méthode que nous avons compris la nécessité d'avoir à notre disposition un procédé plus précis, et nous avons alors constaté que partout à l'étranger on utilise dans ce but la méthode de Hymans van den Bergh. Nous croyons néanmoins devoir exposer ici la technique ainsi que les résultats obtenus par les méthodes anciennes. Nous pourrons ainsi plus facilement comprendre en quoi elles sont inférieures à la méthode de Hymans van den Bergh. Mais nous verrons aussi que les résultats fournis par ces diverses méthodes tant anciennes que nouvelles présentent les unes vis-à-vis des autres les mêmes rapports proportionnels. Dans ce chapitre des premières méthodes de dosage de la bilirubine prendront égale-

ment place le procédé de Chabrol, Bénard et Gambillard, ainsi que la méthode de Giffin, Sandorf et Szlapka, qui ne semblent pas avoir acquis droit de cité dans la pratique courante.

I. *Méthode de Fouchet appliquée par René Gaultier
au dosage de la bilirubine duodenale*

Gaultier (6) ayant, en 1918, constaté les différences de coloration jaune présentées par les divers échantillons de suc duodenal, proposa d'appliquer à la mesure de la bilirubine dans ces liquides le procédé que Fouchet avait, peu de temps auparavant, créé pour un dosage analogue dans le sérum sanguin.

a) *Technique de la méthode.* — Dans un petit godet en porcelaine de 4 cm de diamètre et de 1 centimètre de profondeur, godet préparé spécialement pour cette réaction et qu'on trouve couramment dans le commerce, on verse trois dixième de centicube de liquide duodenal et une quantité égale de réactif de Fouchet ainsi composé :

Acide trichloracétique	5 grammes
Eau distillée	20 centicubes
Perchlorure de fer	2 centicubes

On agite le mélange à l'aide d'une baguette de verre et on laisse le tout reposer une demi-heure. Sous l'action de l'acide trichloracétique et du perchlorure de fer la bilirubine s'oxyde et se transforme en biliverdine. Le liquide duodenal prend une coloration verte d'autant plus prononcée qu'est plus forte sa teneur en pigments biliaires. On fait facilement l'évaluation de

cette dernière en comparant la teinte obtenue avec les index colorés d'une échelle toute faite qui se vend avec les godets. La méthode de Foucher donne une teneur en bilirubine qui oscille de 1/3.000 à 1/15.000 dans le liquide duodenal normal.

b) *Critique de la méthode.* — La pratique de cette méthode a suggéré certaines critiques graves dont nous citerons deux principales. Tout d'abord dans l'échelle colorimétrique, les écarts entre les titres les plus rapprochés vont par exemple de 1/5.000 à 1/10.000, ce qui est beaucoup trop considérable pour des examens de liquide duodenal. En second lieu, il arrive souvent qu'une fois la réaction faite, le liquide, restant moyennement coloré, contient des grumeaux d'un vert beaucoup plus accentué. On est en pareil cas fort embarrassé pour décider à quelle couleur il faut s'arrêter sur l'échelle de comparaison. Il n'est pas utile de chercher d'autres motifs pour faire comprendre qu'en pratique la méthode de Fouchet ne donne pas satisfaction.

II. *Méthode de Gilbert et Herscher (20)*

modifiée par Chiray et Milochevich

pour le dosage de la bilirubine duodenale

Notre Maître, le professeur agrégé Chiray et son collaborateur M. Milochevich ont appliqué, depuis l'année dernière, au dosage de la bilirubine duodenale, la méthode créée par Gilbert et Herscher pour la cholémétrie du sérum sanguin .

a) *Technique de la méthode.* — Nous ne rappellerons pas ici l'instrumentation et les réactifs nécessai-

res. On en trouvera l'exposé très complet dans le livre de Chiray et Lebon sur le tubage duodénal (9). Nous voudrions seulement indiquer le principe et la technique de ce dosage.

Le principe est le suivant : si, dans un tube à réaction, on dispose successivement de l'acide nitreux et un liquide albumineux, celui-ci coagule progressivement de bas en haut et le coagulum est blanc sauf au contact immédiat de l'acide nitrique où il est jaune. Lorsque le liquide examiné contient de la bilirubine, on voit apparaître, à l'union du jaune et du blanc, dans le coagulum, un liseré bleu qui est produit par la bilirubine et ne peut l'être que par elle. Ce liseré est d'autant plus intense que le liquide duodénal est plus riche en bilirubine et cesse d'être apparent quand la teneur en bilirubine devient inférieure à 1 gramme pour 40.000 centimètres cubes de liquide examiné. A ce taux l'anneau bleu paraît très léger, mais reste encore nettement apparent. C'est la réaction limite. Pour doser, il suffit donc de diluer le liquide duodénal à examiner d'une quantité de sérum artificiel telle que l'on obtienne la réaction limite. Connaissant les volumes de liquide duodénal et de sérum artificiel déposés dans le tube où se produit la réaction limite, on peut calculer la teneur en bilirubine du liquide duodénal.

La technique du dosage est très simple :

On dispose 6 tubes sur l'un des supports et on répartit dans chaque tube, avec une des pipettes, $\frac{1}{2}$ centimètre cube de sérum artificiel. A l'aide de la seconde pipette on ajoute dans le premier tube, à partir de la

gauche, $\frac{1}{100}$ de centimètre cube du liquide duodéal préalablement dilué à $\frac{1}{10}$, dans le deuxième tube, $\frac{2}{100}$ de centimètre cube du même liquide, dans le troisième tube, $\frac{3}{100}$ de centimètre cube, et ainsi de suite.

Dans la technique de la cholémimétrie pour le sérum sanguin, on ajoute des vingtièmes de centicube de sérum non dilué. Avec le liquide duodéal cela donnerait une concentration telle que tous les tubes auraient l'anneau bleu. Pour obtenir la réaction limite, on doit au préalable diluer le suc duodéal à $\frac{1}{10}$ et employer des centièmes de centicube (de 0,5 à 5).

Il faut assurer le mélange dans chaque tube à l'aide d'un agitateur. Avec la troisième pipette on dépose alors au-dessous des liquides ci-dessus indiqués $\frac{1}{4}$ de centimètre cube du réactif nitrique et on examine après une demi-heure en plein jour, à l'abri des rayons du soleil, le dos à la lumière le premier tube, puis le deuxième et les autres, sous un angle de 45° . Dans les premiers tubes la réaction est trop forte; dans les derniers, elle n'est pas perceptible; dans un des tubes intermédiaires, elle est limite.

Le calcul de la teneur en bilirubine s'établit d'après Gilbert et Herscher de la façon suivante pour le sérum sanguin où l'on opère par vingtième de centicubes.

Le tube où se produit la réaction limite $\frac{1}{40.000}$ renferme $\frac{1}{2}$ centicube, soit $\frac{10}{20}$ de centicube de sérum artificiel, plus $\frac{a}{20}$ de centicube de sérum à doser. La quantité de bilirubine qu'il contient est

donc diluée dans $\frac{10+a}{20}$ de centicube. Cette dilution

est égale à $1/40.000$. Ainsi on peut poser l'équation suivante :

$$\frac{\frac{ax}{20}}{\frac{10+a}{20}} = \frac{1}{40.000}$$

d'où l'on tire $x = \frac{10+a}{a} \times \frac{1}{40.000}$

équation dans laquelle a représente le nombre de vingtième de centicube du sérum à doser qu'il a fallu ajouter pour obtenir la réaction limite.

Cette équation s'applique au calcul de la cholémie dans le liquide duodénal. Elle est seulement légèrement modifiée puisqu'on part de centièmes et devient $x = \frac{50+a}{a} \times \frac{1}{40.000}$. Il faut en outre multiplier

le résultat final par 10 puisqu'on a dilué le liquide duodénal à $1/10$ et ainsi diminué sa concentration de pareille proportion.

Nombre de vingtièmes de centicubes de suc duodénal mis dans le tube	Concentration relative de la bilirubine	Concentration de la bilirubine absolue	Nombre de vingtièmes de centicubes de suc duodénal mis dans le tube	Concentration relative de la bilirubine	Concentration absolue de la bilirubine
0,25	41,0 x	1/973	9	2,11 x	1/18900
0,375	27,1	1/1445	10	2	1/20000
0,50	21,0	1/1900	12	1,83	1/21800
0,75	14,1	1/2800	14	1,71	1/23300
1	11,0	1/3600	16	1,62	1/24600
2	6,0	1/6700	18	1,55	1/25700
3	4,3	1/9200	20	1,50	1/26700
4	3,5	1/11400	25	1,40	1/28600
5	3,0	1/13300	30	1,33	1/30000
6	2,7	1/15000	35	1,29	1/31100
7	2,4	1/16500	40	1,25	1/32000
8	2,25	1/17800	60	1,17	1/34300

D'ailleurs, pour simplifier ces calculs, Gilbert et Herscher ont dressé le tableau ci-dessus qui sert à la cholémimétrie du sérum. Il peut être appliqué à celle du liquide duodénal bien qu'ici on procède par centièmes et non par vingtième de centicube. En effet les cinq premiers chiffres du tableau représentent en centièmes de centicubes de 1,25 à 5, ce qui est dans la limite des quantités nécessaires pour la réaction en liquide duodénal normal.

Par cette méthode cholémimétrique nous trouvons la réaction limite entre 0,5 et 5 centièmes de centicube ce qui équivaut, d'après le tableau de Gilbert et Herscher, à des concentrations variant de $1/40$ à $1/360$. Ces chiffres diffèrent, très sensiblement, de ceux qui sont fournis par les autres procédés et on voit qu'en pareil cas il est important d'indiquer la méthode de dosage qui a été employée.

b) Critique de la méthode

La méthode de Gilbert et Herscher qui, a donné de très intéressants résultats dans la cholémimétrie sanguine, nous a paru passible des mêmes reproches que la méthode de Fouchet lorsqu'elle est appliquée au liquide duodénal. Les titres les plus voisins entre lesquels on doit choisir pour étalonner l'anneau bleu limite sont, comme on le verra sur le tableau ci-dessus, séparés les uns des autres par des différences très importantes allant par exemple de $1/3.600$ à $1/6.700$. Or, comme l'appréciation de l'anneau bleu limite n'est pas toujours très facile, on voit déjà quelle marge d'erreurs devient possible. Celle-ci est d'ailleurs en

fait encore bien plus considérable car le suc duodenal étant habituellement beaucoup plus riche en bilirubine que le sérum sanguin, il faut, avant de faire la réaction, pratiquer des dilutions assez considérables et l'importance de ces dilutions augmente, on le conçoit sans peine, le champ des erreurs ci-dessus indiquées. Pour ces diverses raisons il nous a paru nécessaire d'abandonner l'usage de la méthode de Gilbert et Herscher dans le dosage de la bilirubine duodenale.

III. *La Méthode de Chabrol, Bénard et Gambillard* (8). — Ces auteurs utilisent, pour mesurer la teneur du liquide duodenal en pigments biliaires, une solution étalon d'acide chromique dont la coloration correspond à une teneur en bilirubine de 1 pour 8.000. Ils calculent à l'aide d'un colorimètre le taux de pigments biliaires contenus dans un suc donné par rapport à cette solution étalon. Ces auteurs n'ayant pas, jusqu'ici, publié la composition de ladite solution; il est difficile de contrôler la valeur de leur procédé. Ils estiment que la teneur du liquide duodenal en pigments biliaires oscille à l'état normal entre 1/1.400 et 1/7.000.

IV. *La Méthode de colorimétrie de Giffin, Sanford et Szlapka* (4). — Nous citons cette méthode pour mémoire, car nous n'avons pu la contrôler n'ayant pas à notre disposition l'appareil nécessaire. A 10 centicubes de liquide duodenal on ajoute 10 centicubes d'une solution aqueuse à 10 % de chlorure de chaux alcalinisée par une solution normale de soude. Le liquide est partagé par moitié en deux tubes à centri-

fuger (dix centicubes par tube) et, après centrifugation, le précipité est lavé dans un mélange d'alcool et d'acide chlorhydrique. Puis on chauffe à l'ébullition. La couleur devient rouge brique ou même verte s'il y a beaucoup de bilirubine. Le mélange est concentré jusqu'à ce qu'il atteigne la limite U de l'albuminimètre d'Ehrlich et on ajoute de l'alcool jusqu'à la ligne R. La couleur est alors comparée à celle de trois tubes « Standard » contenant des quantités connues de bilirubine.

CHAPITRE III

LE DOSAGE DE LA BILIRUBINE DUODENALE PAR LA METHODE DE HYMAN VAN DEN BERGH

La plupart des auteurs qui, à l'étranger, se sont intéressés à la bilirubine duodenale se sont servis, pour leurs dosages, de la méthode de Hyman van den Bergh et semblent en avoir obtenu satisfaction. Nous l'avons adoptée nous mêmes non sans avoir rencontré un certain nombre de difficultés. Aussi croyons nous utile d'exposer à ce sujet le résultat de notre expérience personnelle. Pour donner plus de clarté à cet article nous envisageons successivement :

1° La technique de la méthode de Hyman van den Bergh pour le dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin.

2° L'application de cette méthode au dosage de la bilirubine dans le suc duodenal prélevé par tubage.

3° Les critiques théoriques et pratiques qui ont été formulées contre cette méthode.

I. *Technique de la méthode de Hymans van den Bergh pour le dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin.*

La méthode d'évaluation quantitative de la bilirubine dans le sérum sanguin, telle que l'a proposé Hymans van der Bergh, repose sur la réaction diazoïque de la bilirubine, réaction trouvée par Erlich. En ajoutant à un volume d'une solution chloroformique de bilirubine deux volumes du réactif d'Erlich, plus de l'alcool et de l'acide acétique cristallisable, on obtient une belle coloration violette qui tourne ensuite au bleu intense. Cette réaction est due à la combinaison de bilirubine avec le sel diazonium qui forme des azocouleurs. Le produit d'azo-bilirubine obtenu par la réaction diazoïque en solution alcoolique a, en milieu neutre ou presque neutre, une coloration rouge. Il prend une teinte bleu violacé si l'on acidifie avec de l'acide chlorhydrique, et bleu verdâtre si l'on alcalinise avec de la soude caustique.

Etudiée par Procher, Oberndorff, et Feeple, au point de vue purement chimique, cette réaction s'est montrée tout-à-fait caractéristique de la bilirubine. Hymans van den Bergh a affirmé qu'il n'a jamais trouvé dans le sérum aucune autre substance se comportant de la même façon vis-à-vis du diazonium. Même les produits de transformation de la bilirubine, tels que la biliverdine et autres n'ont pas cette propriété. Il n'y aurait d'exception que pour la biliprasine, de Dastre et Floresco. On pourrait facilement déceler, à l'aide de cette méthode, la présence de la bilirubine.

bine dans une solution qui n'en contient que 1/1.500.000.

Hymans van den Bergh a utilisé cette réaction pour déterminer la quantité de bilirubine dans le sérum sanguin. A un volume du sérum il ajoute deux volumes d'alcool à 96 %, ce qui produit un précipité dont on se débarrasse par centrifugation. Au liquide centrifugé, l'auteur ajoute un quart de volume de réactif d'Erlich et fait ainsi apparaître une belle coloration rouge de nuance violacée plus ou moins intense. En comparant l'intensité de la coloration obtenue avec celle d'un liquide étalon, et en tenant compte des dilutions, il détermine par colorimétrie la quantité de bilirubine contenue dans le sérum examiné.

Les réactifs nécessaires pour ce dosage de la bilirubine sont les suivants : 1° Une solution contenant par litre 1 gramme d'acide sulfanilique et 15 cm³ d'acide chlorhydrique concentré;

2° Une solution aqueuse de nitrite de sodium à 1/2 pour cent.

Pour préparer la solution de diazonium on mélange, seulement au moment de s'en servir, 25 cm³ de la première solution avec 3/4 de cm³ de la deuxième et le réactif ainsi obtenu sert à effectuer immédiatement la réaction dans le liquide à examiner.

3° Une solution étalon pour la mesure colorimétrique.

Pour appliquer la réaction à une évaluation quantitative, il a fallu, en effet, à cause de la difficulté de trouver de la bilirubine pure, établir une solution de comparaison ayant exactement la même couleur

qu'une solution du pigment biliaire de composition connue. On a pu alors substituer cette solution témoin à celle de bilirubine. Il va de soi que les azo-couleurs obtenues par la réaction diazoïque dans les liquides examinés devaient être entièrement comparables à la couleur de la solution de bilirubine pure et à celle de la solution étalon. La clef du problème a été donnée par une solution étherée de sulfocyanure de fer ayant une concentration de $1/200.000^{\circ}$.

Pour composer cette solution étalon, il faut pratiquer la série des opérations suivantes :

a) On dissout 0 gr. 1.508 d'alun ferro-ammoniacal pur dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique fort et on ajoute de l'eau pour faire 100 cm³. Cette solution se conserve indéfiniment et sert uniquement à préparer la solution suivante :

b) On prend 10 cm³ de la solution précédente et on y ajoute d'abord 25 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, puis de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 250 cm³. On obtient ainsi une solution $1/8.000^{\circ}$ qui peut être gardée pendant six mois.

c) On doit avoir enfin une solution de sulfocyanure de potassium à 20 %.

Pour préparer extemporairement l'étalon colorimétrique, on mélange dans un tube à essai 3 cm³ de la solution de sels de fer avec un égal volume de la solution de sulfocyanure de potassium et on termine en ajoutant 12 cm³ d'éther. Cette solution témoin une fois faite, on doit fermer le tube à l'aide d'un bouchon en verre pour que l'éther ne s'évapore pas.

II. — *Technique de la méthode de Hymans van den Bergh appliquée au dosage de la bilirubine dans le suc duodénal.*

La technique de la méthode dont nous nous servons pour la détermination de la teneur en pigments biliaires dans le suc duodenal varie quelque peu avec celle qu'a créée Hymans van den Bergh pour le sérum sanguin. On verse dans un tube à centrifuger 2 cm³ du suc duodenal, dilué au préalable, s'il y a lieu, et on y ajoute ensuite 4 cm³ d'alcool à 96 %. On agite ce mélange d'alcool et de suc, et s'il se produit un précipité, on centrifuge. Lorsqu'on opère dans le sérum, comme c'est le cas pour la réaction type de Hymans van den Bergh, l'addition d'alcool produit toujours un précipité de matières protéïques. Dans le liquide duodenal, ce précipité est rare et il n'apparaît que dans les cas où existent soit de nombreux passages gastriques, soit une infection biliaire. Il arrive donc souvent alors que l'addition d'alcool n'entraîne pas la formation d'un précipité et l'absence de celui-ci nécessite, dans l'application de la méthode au suc duodénal, une correction sur les calculs de dilution établis par Hymans van den Bergh pour la réaction appliquée au sérum sanguin.

Dès le début de l'opération, on a, d'autre part, préparé la solution de comparaison dans un tube à essai. L'opérateur prélève alors 2 cm³ du liquide centrifugé et les met de suite dans l'une des cuvettes de colorimètre. Il y ajoute 1/2 cm³ du réactif au diazonium ainsi que 1 cm³ d'alcool et immédiatement la

coloration rouge apparaît. Sans perdre un instant, ce qui est capital pour la réussite, on transvase avec une pipette le liquide éthéré dans l'autre cuvette et on porte les deux liquides au colorimètre pour les comparer. Etant donné que le liquide témoin s'évapore rapidement et que l'autre, qui est une solution d'azobilirubine change très vite de couleur, il y a intérêt à faire la lecture dans le plus bref délai possible. Aussi avons-nous pris l'habitude de procéder de la façon suivante: Dès qu'a été introduit dans le colorimètre le liquide à mesurer, nous plaçons la cuve du liquide étalon sous une épaisseur constante, toujours la même, correspondant par exemple à la position de son vernier sur 30 millimètres. Puis, en variant l'épaisseur du suc duodénal, dont on veut doser la teneur en bilirubine, nous cherchons à réaliser l'égalisation des teintes. Cela fait, il ne reste qu'à exécuter un calcul très simple. On note, d'une part, la différence des épaisseurs des deux liquides dont on a égalisé les teintes et il est facile de comprendre que la concentration relative des deux solutions est inversement proportionnelle à ces hauteurs. On tient compte, d'autre part, des dilutions successives qu'a subies le liquide à examiner par l'addition d'alcool, puis de réactif. Nous reviendrons plus loin sur quelques détails relatifs à ces calculs.

Les résultats s'expriment de deux façons, en titres de dilution ou en unités. Quand on choisit le premier mode, on dit, par exemple, que le titre de dilution est de 1/10.000^e si la solution mesurée contient vingt fois plus de biliburine que la solution étalon. Quand on

parle en unités, c'est la dilution du liquide de comparaison qui est prise pour point de départ. Elle correspond, nous l'avons dit, à une solution de bilirubine à $1/200.000^{\circ}$. Pour calculer en unités, on procède de la façon suivante : si, par exemple, le liquide examiné correspond à $1/100.000^{\circ}$, on ramène cette fraction au même dénominateur que le liquide étalon, ce qui fait $2/200.000^{\circ}$. Puis on supprime les deux dénominateurs et ce sont les numérateurs qui indiquent les unités. Si donc on trouve, par exemple, le chiffre 49, cela signifie que le liquide examiné contient 49 fois plus de bilirubine que la solution témoin. En partant de ce fait que celle-ci a exactement la coloration donnée par la réaction diazoïque dans une solution de bilirubine pure à $1/200.000^{\circ}$, on peut encore traduire en poids réel les unités obtenues.

Il nous faut maintenant revenir sur le détail des calculs de la colorimétrie et des dilutions. En ce qui concerne la mesure colorimétrique, on applique la formule usuelle en pareil cas. Ce qui est un peu plus compliqué, c'est le calcul de la dilution. Il nous faut, pour faire comprendre le système employé, revenir à la méthode initiale de Hymans van den Bergh; c'est-à-dire à la cholémimétrie du sérum sanguin. On se rappelle qu'on part de 0,50 centimètres cubes de sérum sanguin additionnés de 1 cm. cube d'alcool à 96°, ce qui fait une dilution à $1/3$. Comme l'addition d'alcool produit un précipité qui se rétracte, le volume total du liquide se trouve légèrement réduit à la suite de cette rétraction et Hymans van den Bergh estime cette réduction à la moitié d'un septième. C'est

ce qui explique que dans ses calculs ultérieurs il procède toujours par septièmes. Il calcule, en effet, qu'il part de $0,50 \text{ cm}^3$ de sérum, soit $3, \frac{5}{7}^\circ$ et de 1 cm^3 d'alcool, soit $\frac{7}{7}$ de cm^3 , le total faisant $10, \frac{5}{7}^\circ$. Après centrifugation et rétraction d'un demi-septième, le volume total est réduit à 10 septièmes, précipité compris. Ce précipité privé de sérum constitue d'ailleurs un volume négligeable. La quantité de bilirubine continue dans les $0,50 \text{ cm}^3$ de sérum initialement employé se trouve donc répartie dans ces $10/7^\circ$.

D'autre part, cette bilirubine est diluée^e au $1/3$ puisqu'on a ajouté à $0,50 \text{ cm}^3$ de sérum, 1 cm^3 d'alcool. Traduite en septièmes, le taux de la dilution serait donc de $21/7$. Mais la rétraction ayant enlevé $0,5/7$, cela ne fait plus que $20,5/7$. L'auteur estime qu'il n'y a pas à tenir compte de ce demi-septième, et que le taux de la dilution est représenté par $20/7$.

Par la suite, quand on continue la réaction, on prend 1 cm^3 du liquide ainsi obtenu et on y ajoute $0,5 \text{ cm}^3$ d'alcool et $0,25 \text{ cm}^3$ de réactif. La solution est donc étendue de 1 cm^3 à $1,75$. Si on exprime cet accroissement de volume en quart de cm^3 , la solution passe de $4/4$ à $7/4$.

On peut donc écrire finalement, en supposant que X représente le taux de dilution subie par la bilirubine : $20/7 = X$ multiplié par $7/4$, d'où il est facile de tirer que $X = 5$.

Comme nous l'avons dit tout à l'heure, cette formule n'est applicable que dans les cas où l'addition de l'alcool produit un précipité nécessitant une centrifugation. Nous devons donc établir une formule

concernant les cas où, le précipité étant négligeable, la centrifugation n'a pas lieu. Considérant que, dans 0,5 cm³ de suc duodenal additionné de 1 cm³ d'alcool, il n'y a pas de précipité et, par conséquent, pas de rétraction, on admet que le volume de 10,5/7 reste le même. La bilirubine du liquide se trouve donc diluée 21/7 fois. On prend 1 cm³ de cette solution et on y ajoute 0,5 cm³ d'alcool et 1/4 de centimètre cube de réactif diazoïque. La solution se trouve ainsi étendue, comme dans le cas précédent, à 1 cm³ 75 qui correspond à une dilution de 7/4, de sorte qu'en multipliant ces deux dernières proportions $1/7 = X/7/4$, on obtient $X = 5,25$, ce qui représente le chiffre de la dilution totale effectuée sur 0,5 cm³ du suc duodenal. Il faut donc multiplier par ce coefficient le chiffre d'unités bilirubiniques trouvé par colorimétrie dans le liquide duodénal dilué par la réaction.

III. — Les critiques théoriques et pratiques formulées contre la méthode de Hyman van den Bergh

Deux auteurs allemands, Thannhauser et Aderson, ont fait deux reproches principaux à la méthode de Hymans van den Bergh. C'est, d'une part, la dissemblance et par conséquent la non-comparabilité de colorations de la solution étalon et du liquide vecteur de pigments traités par la réaction diazoïque. C'est, d'autre part, la perte de quantités appréciables de pigments biliaires entraînés avec le précipité albumineux par l'addition d'alcool. Ils reprochent à Hymans van der Bergh de n'avoir pas tenu compte de ce que l'azo-bilirubine formée par l'action du

réactif d'Erlich sur la bilirubine est un indicateur colorant qui change facilement de couleur avec la concentration des ions H (acides) ou des ions O H (alcalins). Ces auteurs conseillent donc d'acidifier par un acide minéral le milieu dans lequel on a préalablement effectué la réaction de Van den Bergh, ce qui ne gêne en rien les résultats obtenus puisque l'acide ne détruit pas l'azo-bilirubine formée. Ils ont enfin proposés eux-mêmes une méthode qui, nécessitant l'emploi de la bilirubine pure, nous paraît impraticable.

Nous avons été nous-mêmes très embarrassés par cette question de l'instabilité de la coloration rouge qui, quelquefois, passe si vite au violet ou au bleu, qu'on n'a même pas le temps de l'apprécier. Nous avons observé, d'autre part, que l'azo-bilirubine, qui donne une coloration rouge dans un milieu neutre ou très peu acide, change de suite de couleur si on lui ajoute une seule goutte d'acide ou de soude. En présence de l'acide elle vire de la coloration rouge à une teinte violette, tandis qu'elle donne, avec la soude, une couleur bleu intense. Ces changements de réaction expliquent peut-être pourquoi le liquide à examiner devient quelquefois, au bout d'une minute, et souvent beaucoup plus tôt, d'un violet d'autant plus intense qu'on attend davantage. En pareil cas, on se rend compte que la question de comparer ces deux couleurs tout à fait différentes ne peut pas être posée. Mais nous avons établi que la couleur rouge, nécessaire à la comparaison ne devient persistante qu'avec un certain degré de concentration H ionique et qu'on peut, en tâtonnant, arriver très facilement à ce point

et rendre à la solution à mesurer la couleur désirée. Il suffit d'ajouter par très petites gouttes de la soude caustique si le liquide est violet, ou au contraire une trace d'acide chlorhydrique s'il est bleu.

Quant à la deuxième objection, nous l'avons résolue comme Thannhauser lui-même en faisant des dilutions préalables de liquides duodénaux dans l'eau. Dans ce cas, il est très rare que l'on soit gêné par un précipité quelconque qui nécessite une centrifugation.

On pourrait faire un autre reproche à la méthode de Hymans van den Bergh, reproche assez grave en colorimétrie. C'est de comparer des solutions qui ne sont pas, en réalité, comparables parce qu'elles ne contiennent pas la même substance. Si on prenait, en effet comme étalon une solution véritable de bilirubine pure, la plupart des objections tomberaient. En réalité, on utilise une solution qui reproduit la réaction diazoïque donnée par la bilirubine pure diluée à $1/200.000^{\circ}$, mais qui n'a rien de commun avec elle. Malheureusement, ce défaut très réel est, à l'heure actuelle, insurmontable car il est très difficile, sinon impossible, d'obtenir le dit pigment à l'état pur dans le commerce.

CHAPITRE IV

LE DOSAGE ET LES VARIATIONS DE LA BILIRUBINE DUODENALE A L'ETAT NORMAL

Le dosage de la bilirubine duodenale dans le suc duodenal normal n'a évidemment pas de valeur absolue ; car il donne des résultats quelque peu variables comme varie la dilution de ce suc avec les autres liquides auxquels il peut être mélangé, suc pancréatique, suc gastrique et sécrétions duodénales proprement dites. Il est probable qu'interviennent aussi dans ces variations la position de l'olive, la durée du tubage et l'alimentation antérieure. Malgré ces diverses causes d'erreur et à condition de les connaître, nous pensons qu'on peut tirer en clinique des indications utiles du simple dosage de la bilirubine duodenale. Il est d'ailleurs possible de pallier dans une certaine mesure aux inconvénients ci-dessus signalés. Pour cela, il faut pratiquer le dosage, non sur une bile quelconque donnée par le tubage, mais sur les trois échantillons fournis par l'épreuve de Meltzer-Lyon. Nous rappelons que, par cette méthode, on recueille à l'état à peu près isolé, la bile du canal commun, « Bile A », la bile vésiculaire, « bile B »,

et la bile hépatique « bile C ». Notre Maître Chiray, avec Milochevitch (22) ont, cette année même, dans une série de publications, démontré la valabilité de l'épreuve. En l'utilisant pour la mesure de la bilirubine duodenale, on mesure non plus un chiffre brutal, mais un rapport, et on peut ainsi, nonobstant les causes d'erreur interpréter valablement les chiffres obtenus.

La mesure de la bilirubine duodénale normale a déjà suscité un certain nombre de travaux. — Sans parler des physiologistes qui ont depuis longtemps étudié cette question en médecine expérimentale, nous rappellerons les recherches faites à cet égard en clinique au moyen du tubage duodenal. Lepehne (12) a d'abord mesuré par la méthode de Hymans van den Bergh la bilirubine contenue dans la bile vésiculaire cadavérique et a trouvé des chiffres moyens allant de 100 à 250 unités, ces résultats pouvant être, dans des cas de pléiochromie, largement dépassés et monter jusqu'à 800 et même jusqu'à 2.000. L'étude de la bile, prélevée par tubage, lui a donné, par le même procédé, pour la « bile A » de 3 à 9 unités et pour la « bile B » une forte augmentation puisque la concentration monterait le plus souvent à un taux variant de 50 à 375 unités. Quelquefois cependant l'augmentation reste beaucoup moindre et se limiterait à 10 ou 20 unités. Lepehne a profité de ces observations pour établir le taux de dilution subie par la bile dans le duodenum et estime que celui-ci serait égal à 30. Des taux plus bas ont été trouvés par

d'autres observateurs, en particulier Ignatowski et Monosohn qui ont fixé celui de 7 ou 8, et par Hammarsten, qui l'a estimé égal à 10. Un peu plus tard, Deloch (15), travaillant la question par la même méthode de Hymans van den Bergh, est arrivé à des résultats assez concordants. Il trouve en moyenne, dans la « bile A » 2 à 10 unités, et dans la « Bile B » 10 à 20. Strisower (14) a comparé la bile de fistule humaine à la bile duodenale. Il trouve dans la première par la méthode de Hymans van den Bergh, entre $1/3.000^{\circ}$ et $1/5.000^{\circ}$, soit entre 40 et 66 unités. Par contre, l'étude de la bile duodenale sans injection magnésienne lui donne $1/10.000$ à $1/50.000$, soit entre 4 et 20 unités, ce qui est assez conforme aux résultats ci-dessus énoncés. Isaac Krieger et Hoefert (17) ont vivement critiqué la valeur de ces recherches. Ils ont, en particulier, insisté sur la grande variabilité des chiffres obtenus dans la bile duodenale prélevée avant l'injection magnésienne et sur la multiplicité des causes d'erreur. Nous reproduisons une série de résultats rapportés par ces auteurs à l'appui de leur opinion :

1. Ulcère duodenal.	8,25
2. —	5,3
—	17,0
—	59,0
—	45,0
3. Affection apicale (P)	6,0
—	14,0
4. Purpura.	18,0
5. Syphilis.	54,0

6. Arthrite déformante.	22,8
—	10,0
7. Pyélite.	11,5
8. Syphilis.	10,0
9. Nevrose cardiaque.	7,5
10. Ulcère gastrique.	26,5
—	10,25
11. Eczéma.	8,25
12. Leucémie myéloïde.	Traces
13. Syphilis	15,0
—	27,0
14. Neurasthénie.	15,0
15. Alcoolisme.	11,25
16. Arthrite chronique.	20,4
—	40,0
17. Neurasthénie.	22,5
—	20,5
—	8,0
18. Neurasthénie.	11,4
—	40,0
—	28,0
19. Constipation chronique.	6,3
—	2,7

Isaac Krieger et Hoefert ont, en outre, étudié la bilirubine dans la bile de drainage cholédocique recueillie au cours des premières journées qui suivent la cholédotomie. A leur tour, ils ont tenté d'apprécier l'importance des dilutions que subit normalement la bile dans le duodenum par le mélange avec les sucs duodénaux et pancréatiques, dilutions qui constituent à leurs yeux un obstacle à la fixation d'un chiffre

normal pour la bilirubine duodenale. Ils ont même critiqué les dosages pratiqués sur les échantillons séparés fournis par l'épreuve de Meltzer-Lyon. A leur sens, cette épreuve et les épreuves similaires de Stepp auraient une valeur douteuse, et la seule manière d'apprécier le taux de l'excrétion bilirubinique serait le dosage pratiqué sur la bile totale des 24 heures, dosage qu'ils estiment d'ailleurs impossible puisqu'une partie de la bile duodenale ne passe pas par la sonde et se trouve dérivée vers l'intestin, sa voie normale. Les critiques d'Isaac Krieger et d'Hoefert nous paraissent fortement exagérées. Bien que, comme le disent ces auteurs, de grandes variations individuelles paraissent exister, il nous paraît possible, pour qui connaît bien les aspects et les difficultés de l'épreuve de Meltzer-Lyon, d'écarter la plupart des causes d'erreur, de sélectionner les échantillons soumis à l'examen et d'obtenir ainsi des résultats à peu près valables. Nous ferons remarquer, en outre, que dans la liste des résultats donnés par ces auteurs, à l'appui de leur opinion, figurent beaucoup de cas pathologiques qui peuvent, à des titres divers, modifier la densité pigmentaire de la bile duodenale. Enfin, l'étude de la bile fournie par le drainage du cholédoque, après cholédoctomie est un bien mauvais étalon de comparaison pour apprécier la dilution habituelle de la bile duodenale. Il s'agit, en effet, en ces cas, de malades qui étaient par définition en état de rétention biliaire, l'opération n'ayant pu être motivée que par cette cause. On ne saurait donc imaginer de faits plus complexes puisque interviennent ici, d'une part,

l'élimination supplémentaire des pigments accumulés pendant une période plus ou moins longue ainsi que les réactions et sécrétions inflammatoires provenant soit de l'arbre biliaire distendu, soit du foyer traumatisé par l'opération.

Les résultats que nous avons obtenu dans plusieurs centaines de dosages personnels ne confirment pas les critiques d'Isaac Krieger et d'Hoefert. Nous avons, contrairement à ces auteurs, observé pour les sujets normaux ou supposés tels, une certaine constance dans la teneur en bilirubine des trois biles A, B et C. Nous devons toutefois rappeler ici que, dans la pratique préconisée par notre maître, le professeur agrégé Chiray et par Milochevitch (20), pratique différente de celles des Américains et des Allemands, la « bile A » est constituée par le liquide qui sourd dès la mise en place de la sonde et avant toute injection magnésienne. Ainsi sont évitées les causes d'erreurs inhérentes à la dilution variable de la bile duodenale par la solution réflexogène, cette dilution étant inévitable lorsque, comme on le fait à l'étranger, on prélève à titre de « bile A » la première bile qui suit l'injection magnésienne et non, comme nous, celle qui la précède. Nous indiquerons ci-dessous les résultats moyens obtenus dans nos dosages par les trois méthodes de Gilbert-Herscher, de Fouchet et de Hymans van den Bergh. On pourra ainsi juger de l'intérêt relatif de ces divers procédés.

a) *Méthode de Gilbert et Herscher.*

Bile A.	1/8.500
Bile B.	1/850
Bile C.	1/12.000

b) *Méthode de Fouchet.*

Bile A.	1/10.000
Bile B.	1/3.000
Bile C.	1/15.000

c) *Méthode de Hymans van den Bergh.*

Bile A.	1/15.600 ou 12,8 unités.
Bile B.	1/5.000 ou 40 unités.
Bile C.	1/25.300 ou 8 unités.

On voit tout d'abord ici que, s'il y a de grandes divergences entre les chiffres obtenus par des méthodes différentes, la proportion relative des pigments contenus dans les diverses biles se retrouve approximativement la même par les trois procédés. C'est toujours la « bile B » qui a la teneur la plus considérable et la « bile C » qui est la plus faible, tandis que la « bile A » occupe une place intermédiaire entre les deux tout en se rapprochant de la « bile C ». A y regarder de près, ce sont surtout les méthodes de Fouchet et de Hymans van den Bergh qui donnent des résultats proportionnellement comparables, celle de Gilbert et Herscher marquant des écarts beaucoup plus grands.

Ces résultats que nous considérons comme normaux doivent évidemment être pris comme des moyennes qui peuvent varier entre certaines limites suivant les individus et suivant les conditions de l'expérience chez un même sujet. Il ne faut pas oublier qu'on tente de mesurer ici une fonction physiologique, c'est-à-dire quelque chose d'essentiellement et de constamment variable. Mais nous croyons qu'avec un détermi-

nisme rigoureux, avec une adroite sélection des échantillons soumis à l'analyse on peut, en tenant compte du facteur variable ci-dessus indiqué, obtenir des précisions intéressantes pour l'examen clinique.

CHAPITRE V

LE DOSAGE ET LES VARIATIONS DE LA BILIRUBINE DUODENALE A L'ETAT PATHOLOGIQUE

L'étude des variations de la bilirubine duodénale donne des renseignements de première importance dans les affections du foie et des voies biliaires. C'est d'abord dans les maladies de la vésicule que cette mesure prend de l'intérêt en montrant la suppression ou l'accentuation des différences de concentration pigmentaires normalement existantes entre les biles A, B et C. D'autre part dans toute une série des maladies du foie, et notamment dans les ictères, on peut observer soit la diminution, soit l'augmentation de la bilirubine duodénaale. Ces constatations intéressent non seulement le diagnostic clinique, mais encore la physiologie pathologique.

A. Dosage et variations de la bilirubine duodenale dans les affections de la vésicule.

Nous avons exposé dans le chapitre précédent les résultats moyens fournis par le dosage de la bilirubine dans les trois échantillons de bile que fournit l'épreuve de Meltzer-Lyon. On peut observer à cette réaction « standard » des dérogations multiples en deux sens

différents, suivant que les divergences de teneur en bilirubine constatées dans les trois sucres s'effacent ou s'accroissent.

a) *Cas où l'on constate l'absence ou l'inversion des variations bilirubiniques normales dans l'épreuve de Meltzer-Lyon.* Dans ces cas pathologiques on obtient plus souvent avant l'épreuve de Meltzer-Lyon un premier suc, « bile A », normal et plus ou moins coloré, et après l'injection magnésienne un second suc « bile B », de teinte égale ou nettement moins foncée. Ce second suc qui vient en quantité assez abondante peut être facilement confondu avec le troisième suc, « bile C » ou bile hépatique. Aussi se demande-t-on toujours en pareil cas si le premier liquide obtenu avant l'injection n'est pas la « bile B » expulsée de la vésicule spontanément et avant toute excitation duodénale. Il n'en est pas ainsi et, en l'occurrence, le premier liquide recueilli avant l'injection est bien la « bile A » qui provient vraisemblablement de l'arbre biliaire séparé de sa vésicule. Pour concrétiser les idées, nous donnons ici les résultats de quelques dosages effectués en pareil cas.

Cholecystite hydropique avec calcul cystique

Bile A 1/15.000; Bile B 1/15.000 .

Cholécystite lithiasique

Bile A, 17 unités; Bile B, 11,9 unités.

Hydro-cholécystite

Bile A, 19,4 unités; Bile B, 15,6 unités.

Dans tous ces cas, on constate, en somme, une égale ou presque égale teneur en bilirubine dans la

« Bile A » et dans ce qui devrait être la « bile B ». En d'autres termes, cette dernière n'existe pas, car, dans la bile qui vient secondairement, jamais la concentration pigmentaire n'approche du taux que nous considérons comme normal pour la « bile B ». Cette absence de « bile B » a été interprétée par certains auteurs comme démontrant la cholécystite parce qu'elle traduirait la perte du pouvoir de concentration normalement exercé par la muqueuse de la vésicule sur la bile que celle-ci contient en réserve. Nous pensons que la dysfonction vésiculaire reconnaît d'autres causes qu'il est d'ailleurs possible de mettre en évidence par un examen méticuleux. Ce sont, en pareil cas, les variations dans la concentration pigmentaire de la « bile A » qui nous paraissent avoir la plus grande importance. S'il y a égalité presque complète entre la « bile A » et ce qui devrait être, la « bile B » on peut, croyons-nous, penser à une obturation du canal cystique. Si, par contre, la « bile B » restant toujours absente, la densité pigmentaire de la « bile A » devient notablement plus élevée que la normale sans atteindre d'ailleurs au taux habituel de la « Bile B », on doit penser que le canal cystique n'est pas bouché, puisque, sous la simple influence de l'excitation produite sur le duodenum par le contact de la sonde, se font de minimes éjaculations vésiculaires, qui augmentent la concentration bilirubinique de la « bile A ». Mais en même temps il faut reconnaître que les contractions franches de la vésicule sont fortement gênées puisqu'il est impossible de déclancher le réflexe duodeno-vésiculaire normal par lequel est produite

la « bile B ». Cet ensemble de troubles constitue pour nous le syndrome des péricolécystites.

Dans d'autres cas on observe, à la suite de l'épreuve de Meltzer-Lyon, non plus l'absence totale de « bile B », mais une réaction qui rappelle la normale de façon incomplète. La sonde ramène, en effet, au moment où l'on attend la « bile B », une toute petite quantité ou seulement quelques gouttes d'une bile foncée, épaisse, qui gagne le fond du tube. Il y a lieu de penser en ce cas que sous l'influence de la forte excitation provoquée par le sulfate du magnésie, se produit une ébauche de contraction vésiculaire qui chasse une très faible quantité de bile en réserve, mais que, d'autre part, l'état anatomique du cholécyste s'oppose pour une cause quelconque, à la réponse franchement normale. Cette réponse vésiculaire est considérée par nous comme une manifestation du cholécyste avec péri-cholécystite.

La constatation de ces variations nulles ou insuffisantes de la bilirubine duodenale dans les divers échantillons de suc fournis par l'épreuve de Meltzer-Lyon aiguille donc le clinicien vers des diagnostics différents que peut d'ailleurs quelquefois confirmer ou infirmer l'examen cytologique des liquides prélevés. Si les caractères de la réponse duodenale orientent vers l'hypothèse d'obturation du canal cystique, on peut supposer l'existence d'une tumeur comprimant le dit canal ou d'un calcul biliaire enchatonné au col, obstacles que la contraction de la vésicule ne saurait forcer. Si la concentration pigmentaire des divers types de suc permet an con-

traire d'affirmer que le cystique est perméable, mais que la vésicule se trouve gênée dans ses contractions, on pensera plutôt à la cholécystite chronique aiguë ou subaiguë, généralement non lithiasique, ou à la péricholécystite. Il est facile de comprendre qu'avec une musculature plus ou moins étouffée et dégénérée disparaît la possibilité des contractions vésiculaires, de même que, d'autre part, celles-ci sont empêchées par l'existence d'adhérences inflammatoires qui lient la paroi vésiculaire aux organes du voisinage. Il arrive souvent d'ailleurs que les deux ordres de causes anatomiques, en se combinant, donnent naissance à un syndrome clinique plus complexe. Cependant le problème n'est pas indéchiffrable et nous avons bien souvent été mis sur la voie de l'étiologie vésiculaire par ces anomalies de la concentration bilirubinique duodénale chez des malades présentant depuis des années quelques troubles de dyspepsie gastrique ou de vagues crises vésiculaires.

b) *Cas où l'on constate l'exagération des variations de la biliburine duodenale dans les divers sucs fournis par l'épreuve de Meltzer-Lyon.*

Dans les cas envisagés ici la « bile B » n'est plus déficiente qualitativement, ni quantitativement, mais surabondante et extrêmement foncée, quelquefois même à peu près noire. Le dosage indique une concentration pigmentaire anormalement élevée qui peut s'élever comme nous l'avons observé dans quelques cas jusqu'à 1/112 par la méthode de Gilbeert et Herscher, 275 unités de Hymans van den Bergh, 1/1.000

par la méthode de Fouchet.

Ces constatations impliquent le diagnostic de stase biliaire dont il reste alors à déchiffrer la cause par l'examen clinique et radiologique. Il s'agit souvent alors de certaines formes de cholécyste chronique avec ou sans péricholécystite. La stase vésiculaire peut aussi être liée à une modification pathologique du réflexe duodeno-vésiculaire comme nous croyons l'avoir observé chez certains tabétiques.

*B. Dosage et variations de la bilirubine duodénale
dans les maladies du foie*

En dehors des affections de la vésicule biliaire le dosage de la bilirubine duodénale donne des renseignements intéressants dans toute une série d'affection du foie, en particulier dans l'ictère catarrhal, l'ictère par rétention, la cirrhose de Laënnec et dans les états pathologiques liés à l'hyperhémolyse.

a) *La bilirubine duodénale dans l'ictère catarrhal.*
— Un certain nombre d'auteurs ont étudié les variations de la bilirubine duodénale dans l'ictère catarrhal. Medac et Pribram (11), puis Deloch (15) ont, les premiers, constaté la diminution marquée de la bilirubine duodénale aussi longtemps que persiste l'ictère et la cholurie. Cette diminution ne va d'ailleurs jamais jusqu'à la suppression, ce qui mérite d'être noté. De plus Deloch observe qu'en pareil cas la concentration pigmentaire est **diminué dans la « bile B »** comme dans la « bile A ». Le taux de la bilirubine duodénale augmente dans la convalescence quand la peau et les urines perdent leur coloration jaune et

souvent la teneur en pigments s'élève au-dessus de la normale, ce que Lepehne (12) avait antérieurement observé. Cet auteur avait en effet signalé que, dans six cas d'ictère catarrhal en régression, la concentration pigmentaire de la bile duodénale s'élevait à un taux variant de 10 à 19 et même 36 unités, étant écartées par ailleurs toutes erreurs liées à l'éjaculation spontanée d'une « bile B ».

Chabrol, Bénard et Gambillard (8) ont, un peu plus tard, fait des constatations analogues et ont été frappés comme avant eux, Carnot et Libert, de l'apparente contradiction existant entre l'élévation de la cholémie pigmentaire et la faible diminution de la bilirubine duodénale dans l'ictère catarrhal. Ils donnent du phénomène une explication qu'aucun autre auteur n'a invoqué. D'après eux il y aurait dans l'ictère catarrhal persistance d'une bile qualitativement riche en pigments, mais restreinte quantitativement.

Strisower (14) s'est occupé des rapports de la bilirubine duodénale et de la bilirubine sanguine dans l'ictère. Il a de plus proposé une épreuve utile au diagnostic et au pronostic. L'injection d'adrenaline serait, d'après lui, suivie d'une brusque chasse biliaire qui prouverait, d'une part, la situation basse intra-intestinale de l'obstacle sur le cholédoque et, d'autre part, le peu d'importance de la cause d'obstruction biliaire.

Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir suivre personnellement de très près au point de vue de variations de la bilirubine, un cas d'ictère catarrhal typique depuis le début jusqu'à la terminaison, et même pendant la convalescence.

Il s'agissait d'un jeune mécanicien âgé de 22 ans chez lequel la jaunisse avait débuté quinze jours environ avant le premier tubage. Au moment de l'examen le malade se trouvait en pleine période d'état et présentait un ictère accentué, des selles décolorées et des urines faiblement choluriques. Le premier tubage pratiqué le 13 décembre 1923 donna une petite quantité d'un suc à peine teinté en jaune et très visqueux, liquide dans lequel il n'était pas possible de pratiquer le dosage des pigments biliaires. A la suite de ce premier examen et dès le lendemain nous fûmes frappés par le fait que les selles, jusque-là complètement argileuses, paraissaient reprendre un peu de couleur, comme si le tubage avait préparé la désobstruction du cholédoque. Au cours des examens ultérieurs pratiqués les 15 et 19 décembre 1923, on ramena un liquide légèrement plus jaune que le précédent et dans lequel le dosage de la bilirubine, possible seulement pour les premiers échantillons, indique une teneur moyenne de $1/30.000$ ce qui était encore un chiffre très faible. Un nouvel examen fait le 22 décembre, marqua une légère augmentation de la bilirubine duodénale, soit $1/20.000$ et ce retour vers la normale s'accrut encore le 27, jour où nous avons trouvé $1/10.000$. Un tubage pratiqué le 3 janvier, alors que l'ictère commençait à disparaître, donna un suc hypercoloré dans lequel les dosages indiquaient la pléiochromie, puisque nous avions pour la « bile A » $1/3.000$ et pour la « bile B » $1/2.000$. Enfin, le dernier examen pratiqué le 22 janvier 1924, après la guérison et au moment de la sortie du malade de l'hôpital, donna les mêmes résultats

que les précédents, 1/3.000 pour la bile A, 1/2.000 pour la « bile B », ce qui montrait la persistance de la pleiochromie duodénale pendant un certain temps après la maladie.

Nous avons donc constaté dans ce cas les deux caractères fondamentaux du suc duodénal dans l'ictère catarrhal, caractères déjà signalés par d'autres auteurs. Ce sont à la période de convalescence l'hyperconcentration pigmentaire, et à la période d'état la persistance d'une certaine quantité de bilirubine duodénale malgré l'aspect de la peau, des urines et des selles qui ferait plutôt penser à l'obstruction cholédorique complète.

b) *La bilirubine duodénale dans l'ictère par rétention*

La bilirubine duodénale a été étudiée dans l'ictère par rétention par Lephne (12), qui a signalé que le taux tombe au-dessous de 3 unités. En réalité, dans les vrais ictères par rétention, les choses vont jusqu'à la disparition complète des pigments dans la bile duodénale comme l'a vu Deloch (15) dans un cas de cancer du pancréas confirmé par l'opération. Nous avons observé plusieurs faits semblables. Dans un cas d'ictère chronique prolongé nous n'avons jamais pu, malgré plusieurs tubages, déceler la moindre trace de pigment. L'opération et ultérieurement l'autopsie ont montré qu'il s'agissait d'un noyau fibreux obstruant la partie inférieure du cholédoque. Dans plusieurs cas nous avons pu déceler seulement des traces de pigment et dans tous ces cas ultérieurement l'existence d'un obstacle a été confirmée.

De tout ceci résulte qu'au point de vue de la bilirubine duodénale, il y a une différence marquée entre l'ictère catarrhal et l'ictère par rétention puisque dans le premier on n'arrive jamais à la suppression totale des pigments.

c) *La bilirubine duodénale dans les cirrhoses*

Chabrol, Bénard et Gambillard (8) ont constaté dans les cirrhoses, aussi bien dans les cirrhoses hypertrophiques que dans les hépaties dégénératives, une sécrétion duodénale aussi abondante et aussi colorée qu'à l'état normal. Ils ont même souvent trouvé des liquides hypercolorés et dont la teneur en bilirubine était supérieure à la normale. Cette constatation assez inattendue n'a été jusqu'ici confirmée par aucun autre auteur.

d) *La bilirubine duodénale dans les maladies par hyperhémolyse active ou passive.*

Les physiologistes ont établi depuis longtemps que la bilirubine de la bile tire son origine de l'hémoglobine du sang, les uns prétendant que cette transformation s'effectue au niveau du foie, les autres qu'elle a son siège en dehors de la glande. En tous cas il est établi que toute destruction passive ou active de l'hémoglobine sanguine entraîne comme répercussion une « pleiochromie » et une « polycholie » c'est-à-dire un accroissement de la quantité volumétrique et de la densité pigmentaire de la bile.

Ce n'est pas le lieu de rappeler les innombrables recherches de pathologie expérimentale sur lesquelles ont été établis ces faits. Ce que nous voulons plutôt

montrer, c'est qu'il a fallu l'avènement du tubage et le dosage de la bilirubine duodénale pour permettre la vérification de ces données en pathologie humaine. Nous rappellerons d'abord que déjà Sante Pisani (5) dès 1914-1915, avait indiqué l'augmentation de quantité et l'hypercoloration de la bile duodénale dans certaines formes de lithiase biliaire, au cours de l'ictère hémolytique avec hépatosplénomégalie, dans le paludisme, la fièvre typhoïde et la fièvre de Malte. Lepohne (12) a son tour a montré que dans l'ictère hémolytique et l'anémie pernicieuse, on trouve des chiffres forts allant jusqu'à 50 unités pour la « bile A », et atteignant des quantités considérables pour la « bile B ». Deloch (15) a fait les mêmes constatations dans les affections précitées et en outre dans la maladie de Banti. Strisower (14) a vu l'hyperconcentration dans l'achylie gastrique (apepsie et anachlorydrie) qui est considérée à l'étranger comme une cause fréquente d'anémie pernicieuse. On pourrait toutefois se demander s'il ne s'agit pas en pareil cas de stase due à l'absence de l'excitant vésiculaire normal, passage du chyme acide allant à travers le pylore de l'estomac au duodénum. Les recherches d'Eppinger (21) ont établi que les différentes formes d'anémie pernicieuse et que les ictères hémolytiques s'accompagnent d'une augmentation de la quantité de bilirubine dans le suc duodénal. Jones (23) a fait les mêmes constatations et a trouvé dans l'hémoglobine paraxystique 6 à 8 fois la valeur de l'excrétion physiologique. Enfin Chabrol, Bénard et Gambillard (8) ont noté la présence de liquides hypercolorés correspondant à une poly-

cholie pigmentaire qualitative et quantitative dans l'ictère chronique splénomégalique et dans la cholémie familiale. Dans l'ictère chronique splénomégalique ils trouvent par la méthode particulière de dosage qu'ils ont adoptée jusqu'à $1/260$ alors que leur chiffre moyen normal serait de $1/3.500$. Dans la cholémie familiale le taux de la bilirubine duodénale s'élève d'après eux jusqu'à $1/750$. Ces observations sont intéressantes, mais pour prendre toute leur valeur, elles auraient dû être faites à la suite d'une épreuve de Meltzer-Lyon afin d'éviter l'erreur inhérente au déversement spontané de la bile vésiculaire. Il n'en reste pas moins avéré que dans toute une série d'affections liées à l'hyperhémolyse le taux de la bilirubine duodénale s'élève considérablement au-dessus de la normale.

CONCLUSIONS

1. Pour tirer du tubage duodénal tous les renseignements cliniques que cette méthode d'exploration paraît susceptible de donner, il fallait, dans un travail préalable, établir des méthodes de dosage suffisamment pratiques et précises, applicables aux différents éléments constitutants du suc prélevé par la sonde. C'est pour collaborer à cette œuvre d'ensemble entreprise depuis quelques mois par notre maître, le professeur agrégé CHIRAY, que nous avons consacré ce travail à l'étude du dosage et des variations de la bilirubine duodénale.

2. Nous avons, dans un premier chapitre, indiqué l'historique de la question et les travaux déjà nombreux qu'elle a suscités.

3. Dans un second chapitre, nous avons passé en revue les différentes méthodes employées jusqu'à ce jour pour ce dosage, Méthode de Fouchet appliquée par René Gaultier, méthode colorimétrique de Chabrol, Bénard et Gambillard, méthode de Gilbert-Herscher initialement employée par Chiray et Milochevitch pour l'étude de la bilirubine duodenale, méthode de Giffin, Sandford et Szlapka. Nous avons indi-

qué les multiples imperfections de ces différentes méthodes.

4. Dans un troisième chapitre, nous avons exposé la technique de la méthode de Hymans van den Bergh appliquée aux dosage de la bilirubine duodenale. Cette méthode ayant été spécialement créée par le professeur d'Utrecht pour l'étude des pigments biliaires dans le sérum. Ce procédé universellement employé à l'étranger pour le même dosage dans le suc duodenal, n'a pas jusqu'ici retenu l'attention des cliniciens français.

5. Les résultats obtenus par cette méthode sont intéressants d'une part, pour l'exploration de la vésicule biliaire par l'épreuve de Meltzer-Lyon, d'autre part, pour celle de toute une série de maladies du foie.

a) Dans l'étude de la vésicule biliaire par l'épreuve de Meltzer-Lyon on obtient, pour les cas normaux, les résultats moyens suivants, exprimés en unités de la méthode de Hymans van den Bergh :

Bile A. = 12,8 unités.

Bile B. = 40 unités.

Bile C. = 8 unités.

Ces chiffres qui sont d'ailleurs proportionnellement comparables à ceux que fournissaient les anciennes méthodes, mais qui donnent plus de précisions que celles-ci, constituent une formule caractéristique de la vésicule saine.

Ils traduisent une assez grande concentration de la bilirubine dans la « bile B » et une plus faible teneur pour la « bile C ». Quant à la « bile A » elle tient une place intermédiaire entre les deux autres, se rappro-

chant toute fois plutôt de la « bile C » par son aspect et sa densité pigmentaire.

Chez les malades atteints de troubles vésiculaires, qu'il s'agisse de cholécystite chronique calculeuse ou non calculeuse et, d'ailleurs, dans tous les cas ou pour une raison quelconque, la vésicule se trouve anatomiquement ou fonctionnellement exclue de la circulation biliaire, il est de règle d'observer une modification caractéristique dans la bilirubine des trois sucs duodénaux. Le premier possède toujours un taux sensiblement supérieur à la normale, tandis que les deux autres se ressemblent, non seulement par leur aspect physique, mais aussi avec leur teneur en bilirubine à peu près égale. Il n'y a donc pas de « bile B », c'est-à-dire de bile vésiculaire.

On trouve par exemple les chiffres moyens suivants, en unité du système de Hymans van den Bergh.

Bile A. = 17 unités

Bile B. = 11,9 unités

Bile C. = 8,5 unités

Les faibles variations de ces chiffres en plus ou en moins sont dues à la dilution plus ou moins grande de la bile par les autres liquides normalement déversés dans le duodenum. Ces variations ne peuvent en imposer pour la « bile B » car en pratique on ne peut parler de celle-ci, tant que l'échantillon qui la représente ne contient pas au moins deux fois plus de bilirubine que la « bile A ».

b) Dans l'étude de toute une série de maladies du foie, l'examen du suc duodéal au point de vue de la teneur en bilirubine et le dosage des pigments par la

méthode de Hymans van der Bergh sont également susceptibles de fournir des résultats intéressants.

Dans l'ictère catarrhal, nous avons trouvé par exemple :

Au début : Bile A = 4 U. Bile B = 3 U. Bile C = 3 U.

A la période d'état :

Bile A = 10 U. Bile B = 8 U. Bile C = 7 U.

A la fin : Bile A = 40 U. Bile B = 53 U. Bile C = 50 U.

Dans l'ictère par rétention, qu'il s'agisse de l'obstruction calculeuse ou de l'étranglement néoplasique du choéloque, la diminution de la bilirubine peut aller jusqu'à la disparition totale. Cependant il nous a semblé que dans beaucoup de cas, il persiste une certaine quantité de bilirubine duodénale alors que les matières gardent cependant l'aspect franchement décoloré qu'il est classique d'attribuer à l'ictère par rétention absolue.

Dans la cirrhose atrophique du foie les recherches de Chabrol, Bénard et Gambillard ont montré, contrairement à ce qu'on pouvait prévoir, que le taux de la bilirubine duodénale est au-dessus de la normale.

Enfin dans les maladies par hyperhémolyse, ictère chronique splénomégalique, ictère hémolytique, paludisme, malaria, beaucoup d'auteurs ont signalé une augmentation de la quantité volumétrique et de la densité pigmentaire dans la bile duodenale. Il y a pleiochromie et polycholie.

Vu, le Président de thèse :

ROGER

Vu, le Doyen :

ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur : APPELL.

VI. BIBLIOGRAPHIE

(1) *Einhorn*. — A new method of testing the function of the digestive apparatus. *Medic. Record*. February 10, 1906.

— A new method of estimating the Permeability of the Pylorus and an Attempt of testing the Pancréatic function directly. *New-York Med. Journ.* 20 juin 1908.

— A new method of catheterizing the pylorus and duodenum. *Med. Record.*, 9 octobre 1909.

(2) *Meltzer et Auer*. — *American Journal of medical sciences*, 1917, CLIII.

(3) *Lyon*. — Diagnostic et traitement des affections de la vésicule biliaire et des voies biliaires. Rapport préliminaire sur une nouvelle méthode. *Journ. of the american med. assoc.* 27 septembre 1919, p. 980 et *New-York med. journ.* juillet 1920.

— Les voies biliaires et le foie peuvent-ils être drainés médicalement? *Amer. journ. of med. sciences*, octobre 1920, p. 515-542.

— Non surgical drainage of the Gall Tract. Lea and Feliger, Philadelphia and New-York, 1923.

(4) *Giffin, Sandford et Szlapka*. — The Estimation of Urobilin and Urobilinogen in the duodenal Con-

- tents. *Amer Journ. of Med. Sciences*, Philadelphia, avril 1918, t. CLV, p. 562-579 .
- (5) *Sante Pisani*. — L'exploration directe des fonctions du duodenum dans ses rapports avec la clinique. *Arch. des Maladies de l'ap. digestif*, t. VIII, 1914-15, juillet 1915, p. 521.
- (6) *Gaultier*. — Présentation d'une technique pour l'étude du chimisme duodénal. *Bull. et mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris*. Séance du 5 juil. 1918, t. 42, III série, p. 712.
- (7) *Fouchet*. — Méthode nouvelle de recherche et de dosage des pigments biliaires dans le sérum sanguin. *B. R. de la Soc. de Biologie*. Séance du 10 nov. 1917, t. 83, p. 826.
- (8) *Chabrol, Benard et Gambillard*. — Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie. *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôp. de Paris*. Séance du 15 décembre 1922, t. 46, III^e série, p. 1710.
- (9) *Chiray et Lebon*. — Le tubage duodénal, in *Collection de Médecin et de chirurgie pratique*. Masson et Cie, Editeurs, Paris 1924.
- (10) *Bondi*. — Der Selbständige Drainage des Magens und Duodenums. *Wien. Med. Woch.* 1913.
— *Archiv für Verdauungsk.* Bd. 19, 1913, n° 6, t. XXIV.
— Die Lipase im Menschlichen Duodenal-inhalt. *Archiv. für Verdauungsk.* Berlin, t. XXIV, 1918, Heft 6, 465-550.
Bondi et Salomon. — *Wien. Klin. Wochensch.*, 1919, n° 6.

- (11) *Medac et Pribram.* — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1915, n° 27-28.
- (12) *Lepehne.* — Ueber den Gallenfarbstoff in der Leichengalle und im Duodenalsaft *Deutsches arch. für Klinische Medizin*, 1921, t. 137, p. 78-89.
- (13) *Beth.* — Pathology and sécrétion of Bile. *Wiener arch. für innere Medizin*, t. 11, n° 3, 30 juin 1921, p. 563-581.
- (14) *Strisower.* — Beiträge zur Frage des Ikterus mit besonderer Berücksichtigung der Duodenalsaft und Serum Untersuchung. *Wiener Archiv. für innere Medizin*, 1922, t. III, heft 1,2, p. 153-227.
- (15) *Deloch.* — Ergebnisse der Duodenal-Sondierung. Chemisch Physikalische und mikroskopische Untersuchungen des Duodenalinhaltes bei Erkrankungen des Duodenum, der Leber und der Gallenblase. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1922, t. XXXV, p. 265-278.
- (16) *Saxl et Scherl.* — Ueber die Ausscheidung von Farbstoffen durch den Magensaft und durch die Galle. *Wiener Klin. Woch.*, 1922, n° 6, p. 128-129.
- (17) *Isaac Krieger et Hoefert.* — Der Bilirubingehalt des Duodenalsaftes und der Wert seiner quantitativen Bestimmung für die Klinische Diagnose. *Medizinische Klinik.*, t. XVIII, n° 33, 13 août 1922, p. 1061-1065.
- (18) *Hetenyi.* — Die Funktionsprüfung der Leber mittels gleichzeitiger Bilirubinbestimmungen im Blutserum und in der Galle. *Zeitsch. für Klin. Medizin* 1923, t. XCV, Heft 4-6.
- (19) *Retzapp.* — Experimentelle und Klinische Bei-

trage sur Pathologie des Ikterugs. *Zeitsch. fur die Gesamnte Experimentelle Medizin.* t. XXXIV, Heft 1,2, 4 mai 1923, p. 133.

(20) *Gilbert et Herscher.* — in *Traité du sang* par Gilbert et Weinberg. Baillière et Fils, éditeurs, Paris, 1921, t. II, p. 64.

(21) *Eppinger.* — *Zentralblatt fur Pathologie* 1921, p. 554.

(22) *Chiray et Milechowitch.* — L'épreuve de Meltzer-Lyon chez le sujet normal. *Bull. et Mém. de la Société des Hôp.*, séance du 29 février 1924. t. XLVIII, n° 8.

L'épreuve de Meltzer-Lyon donne-t-elle la bile vésiculaire. *Bull. et Mém. de la Société des Hôp.*, séance du 28 mars 1924, t. XLVIII, n° 12.
